

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭64-22256

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

A 61 L 25/00  
A 61 K 6/02  
6/06

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和64年(1989)1月25日

A-6779-4C  
B-6529-4C  
A-6529-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全6頁)

⑮ 発明の名称 医科用または歯科用硬化性組成物

⑯ 特願 昭62-180323

⑰ 出願 昭62(1987)7月20日

⑱ 発明者 足立 利夫	大阪府大阪市旭区太子橋1-27-6	名神株式会社内
⑲ 発明者 今井 康晴	神奈川県横浜市金沢区並木1-9-3-103	
⑳ 発明者 田中 靖人	神奈川県秦野市渋沢1352-80	
㉑ 発明者 小山 和男	神奈川県秦野市渋沢706-1	
㉒ 発明者 松田 治	神奈川県横浜市港北区樽町3-7-14	
㉓ 出願人 大日本塗料株式会社	大阪府大阪市此花区西九条6丁目1番124号	
㉔ 出願人 名神株式会社	大阪府大阪市旭区太子橋1丁目27番6号	
㉕ 代理人 弁理士 中村 稔	外4名	

明細書

1. 発明の名称 医科用または歯科用硬化性組成物

2. 特許請求の範囲

- (1) α-リシン酸三カルシウム粉末からなる粉剤と、硬化液とからなる組成物において、前記粉剤と硬化液の少なくとも一方にクエン酸のアルカリ金属塩またはアンモニウム塩を配合した医科用または歯科用硬化性組成物。
- (2) 前記硬化液が不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体の水溶液、クエン酸水溶液あるいはこれらの混合物である特許請求の範囲第(1)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。
- (3) 前記不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体が、ポリアクリル酸、またはアクリル酸と、メタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、及びイクコン酸からなる群から選ばれた少なくとも1種の不飽和カルボン酸との共重合体である特許請求の範囲第(2)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(4) 前記不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体の水溶液の濃度が10~60重量%である特許請求の範囲第(2)項または第(3)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(5) 前記クエン酸水溶液の濃度が10~60重量%である特許請求の範囲第(2)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(6) α-リシン酸三カルシウム粉末及び硫酸バリウム粉末からなる粉剤と、硬化液とからなる組成物において、前記粉剤と硬化液の少なくとも一方にクエン酸のアルカリ金属塩またはアンモニウム塩を配合した医科用または歯科用硬化性組成物。

(7) 前記硬化液が不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体の水溶液、クエン酸水溶液あるいはこれらの混合物である特許請求の範囲第(6)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(8) 前記不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体が、ポリアクリル酸、またはアクリル酸と、メタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、及

びイクコン酸からなる群から選ばれた少なくとも1種の不飽和カルボン酸との共重合体である特許請求の範囲第7項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(9) 前記不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体の水溶液の濃度が10~60重量%である特許請求の範囲第7項または第8項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(10) 前記クエン酸水溶液の濃度が10~60重量%である特許請求の範囲第7項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(11) 前記硫酸バリウム粉末は $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末に対し、5~30重量%以下で添加する特許請求の範囲第6項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

### 3.発明の詳細な説明

#### 産業上の利用分野

本発明は、医科用または歯科用硬化性組成物に関する。より詳しく述べては、病的あるいは外的要因等により生じた骨や歯牙の欠損部や空隙部に適用し、当該個所に新生骨や歯牙を発生させ易くし、後には生体の骨組織や歯牙組織と一体化する、無機質材料と有機質材料との複合体を形成し得る硬化性組成物に関する。

#### 従来の技術

従来から歯科用硬化性組成物として、リン酸亜鉛セメント、酸化亜鉛-ポリカルボキシレートセメント、グラスアイオノマーセメント等が開発されており、さらに生体充填材料としてメタアクリレート系重合体を用いたレジンセメント材料が使用されてきた。しかしながら、これ等の硬化性組成物はいずれも化学的に歯や骨の成分と異なるため、生体適合性の点で充分とは云えなかった。これらの問題点を解決するため、生体との親和性が比較的良好であるセラミックス系の材料が提案さ

れている。例えば $\text{Al}_2\text{O}_3$ の単結晶もしくは焼結体からなる人工骨、人工関節や人工歯根、あるいはヒドロキシアパタイトの焼結体からなる人工骨、人工歯根等が提案されている。しかしながら、これ等の焼結体はインプラント材として使用するには適しているが、骨、歯牙欠損部および空隙部への充填材や合着材として使用することは出来ないという欠点があった。

最近では、骨や歯の主成分と近似した組成を有する $\alpha$ -リン酸三カルシウム( $\alpha$ -TCP)粉末を利用した硬化性組成物が提案されている。例えば、 $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末と水との複合物に、極く少量の無機または有機酸を添加して硬化物を得る方法が知られている(例えば、特開昭59-182263号公報参照)。

しかしながら、前記公知技術においては、硬化物の圧縮強度も $50\text{ kg}/\text{cm}^2$ 以下と低く、医科用または歯科用硬化性組成物としての要求性能を満足しないという問題があった。

一方、本発明者等は先に、流动性に優れ、圧縮

強度が高く、X線透視性のある硬化物を得るために医科用または歯科用硬化性組成物を提案した(特願昭61-66795号)。

しかしながら、その後の検討の結果、該組成物の硬化物はその表面pHが低いため、多少生体への刺激性を有していることがわかった。

#### 発明が解決しようとする問題点

以上述べたように、医科用または歯科用硬化性組成物に対する要件は生体適合性を有し、生体への刺激性が少なく、かつ必要な圧縮強度を有することである。さらに骨や歯牙の欠損部へ充填する場合には、X線透視性を有していることも重要な要件である。

しかしながら、上記の如く、従来提案された組成物は、生体適合性の点で不十分であったり、生体適合性に優れているものは生体への刺激性、圧縮強度などにおいて不十分であるなど問題となっていた。従って、当分野において人工骨や人工歯牙材料として使用することのできる、上記各種特性に優れた硬化性組成物の開発が待望されている。

本発明の目的はこのような従来技術の問題点を解決し、生体適合性に優れ、生体への刺激性が少なく、かつ圧縮強度が高いとともに、X線造影性のある硬化物が得られる医科用または歯科用硬化性組成物を提供しようとすることがある。

#### 問題点を解決するための手段

本発明者等は、上記の問題点を解決すべく、種々研究、検討した結果、本発明を完成させたものである。

すなわち、本発明は $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末もしくは核粉末及び硫酸バリウム粉末からなる粉剤と、硬化液とからなる組成物において、前記粉剤と前記硬化液の少なくとも一方にクエン酸のアルカリ金属塩またはアンモニウム塩を配合した医科用または歯科用硬化性組成物に関するものである。

本発明の組成物において粉剤の構成成分として使用する $\alpha$ -リン酸三カルシウムは公知の方法で製造することが出来、たとえば次の方法がある。

即ち、 $\alpha$ -ビロリン酸カルシウムと炭酸カルシ

ウムとを等モル量で均一に混合し、十分に乾燥させた後1000~1400℃、好ましくは1300℃前後で約1~2時間焼成し、得られる生成物を微粉砕して粒径100μm以下の微粉末とすることによって得ることができる。他の方法としては、リン酸水素カルシウム二水和物と炭酸カルシウムを2対1のモル比で均一に混合した後、前記方法とほぼ同一条件で焼成、粉砕して得ることも出来る。

粉末の粒径は一般に100μm以下である。

また、上記の如くして得た $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末をラバープレス法等により、加圧圧縮した後、再度焼成し、同様に微粉末とすることも出来る。上記加圧圧縮処理において、圧力は300~1200kg/cm<sup>2</sup>であることが好ましい。このように、2度にわたり焼成、微粉化処理を施すのは、まず第1回目の処理で $\alpha$ -リン酸三カルシウムを形成し、続く第2回目の操作により密度の向上を図り、それによって圧縮強度を高めることを意図するものである。たゞし、第1回目の焼成、

微粉化により得られる生成物でも本発明の硬化性組成物の成分として十分に機能することはいうまでもない。

本発明においてX線造影性が要求される場合は、粉剤としてさらに硫酸バリウム粉末を配合する。

硫酸バリウム粉末は市販のものが支障なく使用出来、その使用量は、X線造影性だけでなく、練和作業性をよくするため $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末に対して5~30重量%、より好ましくは10~20重量%の範囲で使用する。前記硫酸バリウム粉末の添加量が30重量%をこえると、硬化物の圧縮強度が低下する傾向となりあまり好ましくない。

なお、硫酸バリウム粉末の粒径は練和する際の作業性を良くするため $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末と同等もしくはそれ以下が好ましい。また、X線造影剤として硫酸バリウム粉末以外に塩基性炭酸ビスマス粉末があり、これを単独で、又は硫酸バリウム粉末と併用して配合してもよい。

本発明の組成物において使用する硬化液は、從

来から公知のものが使用出来るが、本発明においては、特に以下説明する不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体の水溶液、クエン酸水溶液あるいはこれらの混合水溶液が、硬化物の圧縮強度等が優れているため好適に使用出来る。

前記不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体は、好ましくはポリアクリル酸、またはアクリル酸とメタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、及びイタコン酸からなる群から選ばれる少くとも1種の不飽和カルボン酸との共重合体から成り、公知の任意の方法で製造できる。これらの水溶液の濃度は10~60重量%の範囲であることが好ましく、特に30~55重量%の濃度範囲の水溶液であることが好ましい。水溶液の濃度が10重量%に満たない場合には、硬化物の圧縮強度が低く、セメント材料としては好ましくない。また、水溶液の濃度が60重量%をこえると、溶解しにくくなる傾向にあり好ましくない。

一方、クエン酸水溶液の濃度は10~60重量%の範囲であることが好ましく、特に30~55

重量%の濃度範囲の水溶液であることが好ましい。即ち、クエン酸水溶液の濃度が10重量%に満たない場合には、硬化物の圧縮強度が低くセメント材料としては好ましくない。また、クエン酸水溶液の濃度が60重量%をこえると、クエン酸が析出するようになるため、好ましくない。

本発明において使用する硬化液は硬化物の圧縮強度の点で、前記不飽和カルボン酸の單独重合体または共重合体の水溶液とクエン酸水溶液との混合物が最も好ましく、特に両者の固形分混合割合が重量比にして1対9から9対1であることが好ましい。

本発明の組成物は以上説明した粉剤と硬化液の少なくとも一方にクエン酸のアルカリ金属塩またはクエン酸のアンモニウム塩を配合したものである。これらの化合物は生体に対し刺激性を少なくするために配合するものである。

すなわち、前記硬化液は強い酸性物質であり、そのためマーリン酸三カルシウムと練和し硬化させた硬化物の表面pHは約3～4の酸性を呈し、

生体に対し刺激が強く、それ故本発明においては前記化合物を配合することにより硬化物の表面pHを約5～7の中性に近づけ、生体に対し刺激性を少なくしたものである。

これらの化合物としてはクエン酸三ナトリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸三リチウム、クエン酸三アンモニウムなどが代表的なものとして挙げられ、これら化合物は当然ではあるが、粉剤の方に配合する場合は粉末として添加し、硬化液の方に配合する場合は水溶液として添加する。クエン酸のアルカリ金属塩またはアンモニウム塩の添加量は粉剤と硬化液の總固形分量に対して5～25重量%が適当であり、この範囲で前記効果を発揮する。なお、前記範囲より過剰になると組成物の硬化性が悪くなる傾向にある。

本発明の硬化性組成物は以上説明した成分からなるものであるが、さらに必要に応じ、シリカ、アルミナ、アバタイト等の充填剤；カーボンブラック、黄酸化鉄、有機顔料等の着色剤；ヨードホルム等の抗菌剤なども配合することが可能である。

本発明の粉剤（クエン酸のアルカリ金属塩またはアンモニウム塩粉末を添加した時は該粉末も含む）（P）と硬化液（クエン酸のアルカリ金属塩またはアンモニウム塩水溶液を添加した時は該水溶液も含む）（L）とは使用直前に練和する。

なお、両者の粉液比（P/L比）は1.0～2.5（重量基準）が適当である。

前記割合においてP/Lしが1より少ない場合には、粉末量が少なく、水分量が過剰となるため硬化物の強度が低くなり、逆にP/Lしが2.5より大きくなると水分が過少となり、練和が著しく困難となるためいずれもあまり好ましくない。

本発明の硬化性組成物の練和操作法は特に限定されず、従来から歯科用セメントの分野で使用されている方法のいずれでも良く、例えばJIS-T-6602に規定されるものを使用できる。

#### 作用

既に繰返し述べたように医科用、歯科用硬化性組成物にとって重要なことは生体適合性であり、この点について本発明の組成物では化学的に骨、

歯の成分に近いマーリン酸三カルシウムを使用しているので、この点の問題は解決される。

ちなみに、ドリスケル(Driskell)は $\text{Ca}(\text{PO}_4)_2$ と $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  ( $\beta$ -TCP) の多孔質セラミックが埋入後速やかに吸収されて骨置換することを報告しており、またマッコイ(McCoy) 等は $\beta$ -TCP含有多孔質セラミックが、ウサギの頭蓋冠に埋入したところ6カ月で自家骨に置換されたことを報告している。夫々「ファインセラミックスハンドブック」第425頁(浜野編、1984年2月10日朝倉書店刊)を参照されたい。

また、圧縮強度や生体に対する刺激性の少ないとことなどの改善も重要でありこの点についてはクエン酸のアルカリ金属塩またはアンモニウム塩を配合することにより解決される。一般にマーリン酸三カルシウムと硬化液からなる組成物に他の物質を混合すると圧縮強度が通常著しく低下するが前記化合物を配合しても圧縮強度の低下は少なく、また前記化合物を配合すると硬化物の表面pHも中性付近まで高めることが出来るという大きな特徴

を有している。

さらに、練和作業性やX線造影性の改善も重要であり、これは $\alpha$ -リン酸三カルシウムに硫酸バリウム粉末を添加すること等で改善することが出来る。このように本発明における組合せにより極めてすぐれた医科用または歯科用組成物が得られ、その作業性、圧縮強度、生体への低刺激性等の各物性は従来のこの種の製品と比較して著しく改善された。

従って、本発明の硬化性組成物は病的あるいは外的原因等により生じた骨や歯牙の欠損部並びに空隙部に適用するのに有利であり、また適用後には生体の骨組成や歯牙組織と一体化することが期待できる複合材料であるといえる。

#### 実施例

以下に本発明の硬化性組成物を実施例によって更に詳しく説明すると共に、該組成物の有する効果を実証するが、本発明の範囲はこれによって何等制限されるものではない。

#### 実施例1～2

公知の方法により $\alpha$ -ビロリン酸カルシウムと炭酸カルシウムを焼成して $\alpha$ -リン酸三カルシウムを合成し、粉碎して300メッシュの粉を通過させて、所定の粒度の $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末を得た。

こうして得られた $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末に、以下の第1表記載の割合でクエン酸三ナトリウム粉末、硫酸バリウム粉末を混合(P)し、JIS-T-6602の方法に準拠して以下の硬化液と練和した。

##### (硬化液)

アクリル酸-イタコン酸共重合体(イタコン酸含有量30重量%)45重量%と水55重量%よりなる水溶液85重量部にクエン酸三ナトリウムを15重量部加え、溶解し硬化液(L)とした。

かくして得た練和物の24時間後の圧縮強度、硬化物の表面pH、流動性及びX線造影性を測定し、その結果を第1表に示した。

なお、測定方法は次の通りである。

(i) 圧縮強度: JIS-T-6602の方法に準拠した。

(ii) 表面pH: 混合粉末と硬化液とを1分間均一に練和し、該練和物を容器に入れ、その表面を平らにして滤紙をのせ、練和開始150秒後に水を滴下し、滤紙を湿らせ、密封24時間放置後フラット型pH電極(Beckmanフラット型複合電極#39523S-502A)を滤紙に接触させて測定した。

(iii) X線造影性: 2.5mm厚の硬化物に、80KV 200mAのX線を0.02秒間照射し、X線フィルムを感光させて比較した。

(iv) 流動性: 練和した組成物0.5gをガラス板上に置き、練和開始後3分経過した後、これに重さ20gのガラス板を載せ、その上に100gのおもりを載せる。練和開始後10

分経過したときに、広がった試料の最大径と最小径の平均値を求め、これを流動性的尺度とした。

#### 比較例1

実施例1で得た $\alpha$ -リン酸三カルシウムの粉末のみを実施例1の硬化液とP/L比2.5の割合で練和した。かくして得た練和物につき実施例1と同様に物性値を測定した結果を第1表に併せて示した。

第 1 表

$\alpha$ -TCP (重量%)	BaSO <sub>4</sub> (重量%)	P/L	圧縮強度 (kg/cm <sup>2</sup> )	pH	X 線透 通性 (mm)	表面性 質	説
実施例 1	85	5	1.0	1.8	950	6.6	2.7
実施例 2	85	5	1.0	2.0	1250	6.6	2.9
比較例 1	100	-	-	-	2.0	1300	3.8
						2.3	

その結果を第 2 表に示した。

	$\alpha$ -TCP (重量%)	BaSO <sub>4</sub> (重量%)	P/L	圧縮強度	pH
実施例 3	90	10	2.3	1400	6.5
実施例 4	90	10	2.5	1700	6.5
比較例 2	100	-	2.5	1800	3.7

#### 実施例 5 ~ 6

実施例 1 で得られた  $\alpha$ -TCP 粉末と硫酸バリウム粉末の混合粉末 (P) と以下の硬化液 (L) を第 3 表に示す割合で練和し、以下実施例 1 と同様にして物性試験をし、その結果を第 3 表に示した。

#### (硬化液)

実施例 1 と同様のアクリル酸-イタコン酸共重合体の 4.5% 水溶液 5.1 重量部とクエン酸の 5.0% 水溶液 3.4 重量部からなる混合水溶液にクエン酸三リチウムを 1.5 重量部加え、溶解し硬化液 (L) とした。

#### 比較例 3

実施例 1 で得られた  $\alpha$ -TCP 粉末 (P) と実施例 1 と同様のアクリル酸-イタコン酸共重合体の 4.5% 水溶液 6.0 重量部とクエン酸の 5.0% 水溶液 4.0 重量部からなる硬化液 (L) を練和し、以下実施例 1 と同様にして物性試験をし、その結果を第 3 表に示した。

第 3 表

	$\alpha$ -TCP (重量%)	BaSO <sub>4</sub> (重量%)	P/L	圧縮強度	pH
実施例 5	90	10	1.8	1350	6.7
実施例 6	90	10	2.0	1650	6.8
比較例 3	100	-	2.0	1700	3.8

実施例 3 ~ 6 の組成物も第 2 ~ 3 表から明らかの如く、実施例 1 ~ 2 と同様の効果が得られた。